

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2000169450  
PUBLICATION DATE : 20-06-00

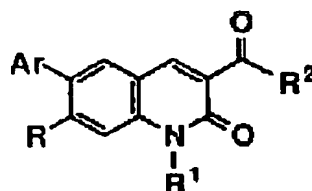
APPLICATION DATE : 27-09-99  
APPLICATION NUMBER : 11271606

APPLICANT : KYORIN PHARMACEUT CO LTD;

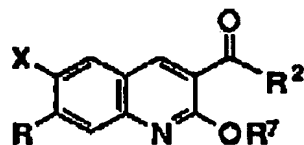
INVENTOR : ANRAKU TAKESHI;

INT.CL. : C07D215/54 A61K 31/4704 A61K  
31/4709 A61P 25/00 A61P 25/08 A61P  
25/28 A61P 43/00 C07D401/04  
C07D405/04 C07D409/04

CLASS : 6-ARYLQUINOLINE CARBOXYLIC ACID  
DERIVATIVE AND ITS ADDITION SALT  
AND THEIR PRODUCTION



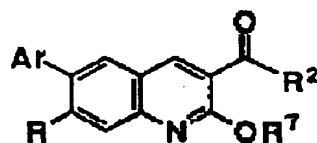
I



II

Ar- B(OH)<sub>2</sub>

III



IV

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new 6-arylquinoline carboxylic acid derivative having a glutamic acid receptor antagonism, especially having high affinity and selectivity against the AMPA receptor of non-NMDA receptor, and capable of exhibiting a cerebral nerve cell-protecting effect.

SOLUTION: A 6-arylquinoline carboxylic acid derivative of formula I (Ar is phenyl, naphthyl or the like; R is nitro, cyano, trifluoromethyl or the like; R1 is phenyl, an aralkyl or the like; R2 is hydroxyl group, a lower alkoxy group or the like), for example, 1, 2-dihydro-7-nitro-6-phenyl-2-oxoquinoline-3-carboxylic acid. The compound of formula I can be obtained by reacting a compound of formula II (X is a halogen; R7 is a lower alkyl or the like), for example, with a compound of formula III and then hydrolyzing the obtained compound of formula IV. The compound of formula I is useful as an excitable amino acid receptor antagonist, especially a selective antagonism against the AMPA receptor of non-NMDA receptor.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-169450

(P2000-169450A)

(43) 公開日 平成12年6月20日(2000.6.20)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\* (参考)

C 0 7 D 215/54

C 0 7 D 215/54

A 6 1 K 31/4704

A 6 1 K 31/4704

31/4709

31/4709

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/00

25/08

25/08

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-271606

(22) 出願日 平成11年9月27日(1999.9.27)

(31) 優先権主張番号 特願平10-277685

(32) 優先日 平成10年9月30日(1998.9.30)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001395

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(72) 発明者 高野 安雄

埼玉県加須市久下6-4-14

(72) 発明者 志賀 太

栃木県小山市城東2-4-18-301

(72) 発明者 安楽 剛

茨城県古河市松並町1-28-4-202

(74) 代理人 100063484

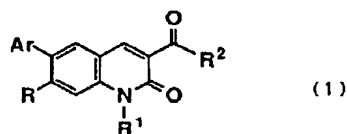
弁理士 箕浦 清

(54) 【発明の名称】 6-アリールキノリンカルボン酸誘導体とその付加塩及びそれらの製造方法

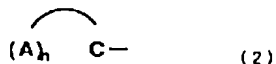
(57) 【要約】

【課題】 6-アリールキノリンカルボン酸誘導体とその付加塩を有効成分とする興奮性アミノ酸受容体、特に AMPA 受容体拮抗作用を有する化合物及びそれらの製造方法を提供する。

【解決手段】 この化合物は、一般式 (1)



(式中 Ar は置換基を 1 個以上有してもよいフェニル基、置換基を 1 個以上有してもよいナフチル基、又は一般式 (2)

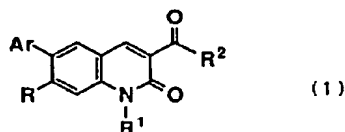


(式中 A は窒素、酸素、硫黄原子を表し、n は 1 ~ 3 を表す) で表される置換基を 1 個以上有してもよい 5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環を表す) を表し、R

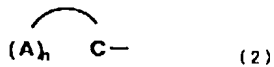
はニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、置換されてもよいアミノ基等を表し、R<sup>1</sup> はフェニル基、アリール基、5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環 (これらは芳香環、複素環上に置換基を 1 個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表し、R<sup>2</sup> は水酸基、低級アルコキシ基等で表される 7-アリールキノリンカルボン酸誘導体とその付加塩に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)



(式中Arは置換基を1個以上有してもよいフェニル基、置換基を1個以上有してもよいナフチル基、又は一般式(2)



(式中Aは窒素、酸素、硫黄原子を表し、nは1～3を表す)で表される置換基を1個以上有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表す)を表し、Rはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、置換されてもよいアミノ基、又は一般式(3)

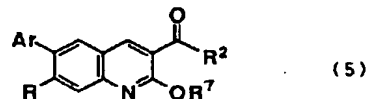


(式中R³及びR⁴は同一又は相異なってフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R³及びR⁴とで窒素原子と共に環を形成(更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい)してもよいを表し、nは1～2を表す)を表し、R¹はフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表し、R²は水酸基、低級アルコキシ基、又は一般式(4)

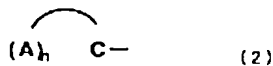


(式中R⁵及びR⁶は同一又は相異なってフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R⁵及びR⁶とで窒素原子と共に環を形成(更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい)してもよいを表すか、R⁵及びR⁶のいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が水酸基、低級アルコキシ基、置換基を1個以上有してもよいフェニルオキシ基、置換基を1個以上有してもよいアラルキルオキシ基を表す)で表される6-アリアルキノリンカルボン酸誘導体とその付加塩。

【請求項2】一般式(5)



(式中Arは置換基を1個以上有してもよいフェニル基、置換基を1個以上有してもよいナフチル基、又は一般式(2)



(式中Aは窒素、酸素、硫黄原子を表し、nは1～3を表す)で表される置換基を1個以上有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表す)を表し、Rはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、置換されてもよいアミノ基、又は一般式(3)

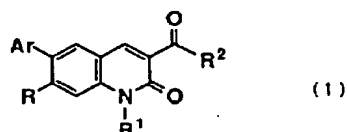


(式中R³及びR⁴は同一又は相異なってフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R³及びR⁴とで窒素原子と共に環を形成(更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい)してもよいを表し、nは1～2を表す)を表し、R²は水酸基、低級アルコキシ基、又は一般式(4)



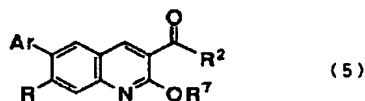
(式中R⁵及びR⁶は同一又は相異なってフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R⁵及びR⁶とで窒素原子と共に環を形成(更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい)してもよいを表すか、R⁵及びR⁶のいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が水酸基、低級アルコキシ基、置換基を1個以上有してもよいフェニルオキシ基、置換基を1個以上有してもよいアラルキルオキシ基を表す)で表される化合物を加水分解することを特徴とする請求項1記載のR¹が水素原子で表される6-アリアルキノリンカルボン酸誘導体とその付加塩を製造する方法。

【請求項3】一般式(1)

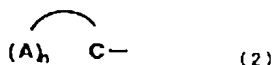


(式中R<sup>1</sup>は水素原子を表す)で表される請求項1記載の7-アリールキノリンカルボン酸誘導体に、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキルハライド、環状アルキルハライド、置換基を1個以上有してもよいアラルキルハライドを反応させることを特徴とする請求項1記載の6-アリールキノリンカルボン酸誘導体(式中R<sup>1</sup>は水素原子を除く)を製造する方法。

【請求項4】一般式(5)



(式中Arは置換基を1個以上有してもよいフェニル基、置換基を1個以上有してもよいナフチル基、又は一般式(2))



(式中Aは窒素、酸素、硫黄原子を表し、nは1~3を表す)で表される置換基を1個以上有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表す)を表し、Rはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、置換されてもよいアミノ基、又は一般式(3)



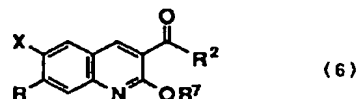
(式中R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は相異なってフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>とで窒素原子と共に環を形成(更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい)してもよいを表し、nは1~2を表す)を表し、R<sup>2</sup>は水酸基、低級アルコキシ基、又は一般式(4)



(式中R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は相異なってフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>とで窒素原子と共に環を形成(更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい)してもよいを表すか、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の

いずれか一方が水素原子を表し、もう一方が水酸基、低級アルコキシ基、置換基を1個以上有してもよいフェニルオキシ基、置換基を1個以上有してもよいアラルキルオキシ基を表す)を表し、R<sup>7</sup>は低級アルキル基、又は置換基を1個以上有してもよいアラルキル基を表す)で表される請求項1記載の6-アリールキノリンカルボン酸誘導体とその付加塩を製造するための合成中間体。

【請求項5】一般式(6)



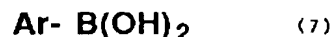
(式中Xはハロゲン原子を表し、Rはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、置換されてもよいアミノ基、又は一般式(3))



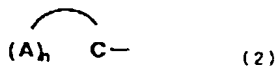
(式中R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は相異なってフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>とで窒素原子と共に環を形成(更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい)してもよいを表し、nは1~2を表す)を表し、R<sup>2</sup>は水酸基、低級アルコキシ基、又は一般式(4)



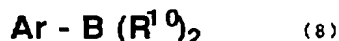
(式中R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は相異なってフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>とで窒素原子と共に環を形成(更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい)してもよいを表すか、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>のいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が水酸基、低級アルコキシ基、置換基を1個以上有してもよいフェニルオキシ基、置換基を1個以上有してもよいアラルキルオキシ基を表す)を表し、R<sup>7</sup>は低級アルキル基、又は置換基を1個以上有してもよいアラルキル基を表す)で表される化合物に、一般式(7)



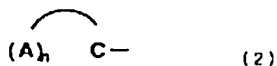
(式中Arは置換基を1個以上有してもよいフェニル基、置換基を1個以上有してもよいナフチル基、又は一般式(2))



(式中Aは窒素、酸素、硫黄原子を表し、nは1～3を表す)で表される置換基を1個以上有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表す)で表される化合物、或いは一般式(8)

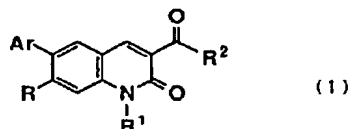


(式中Arは置換基を1個以上有してもよいフェニル基、置換基を1個以上有してもよいナフチル基、又は一般式(2))

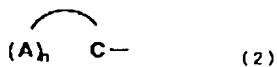


(式中Aは窒素、酸素、硫黄原子を表し、nは1～3を表す)で表される置換基を1個以上有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表し、R<sup>1</sup>Oは低級アルキル基を表す)で表される化合物を反応させることを特徴とする請求項4記載の化合物を製造する方法。

【請求項6】一般式(1)



(式中Arは置換基を1個以上有してもよいフェニル基、置換基を1個以上有してもよいナフチル基、又は一般式(2))



(式中Aは窒素、酸素、硫黄原子を表し、nは1～3を表す)で表される置換基を1個以上有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表す)を表し、Rはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、置換されてもよいアミノ基、又は一般式(3)



(式中R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は相異なってフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>とで窒素原子と共に環を形成(更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい)してもよいを表し、nは1～2を表す)を表し、R<sup>1</sup>はフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原

子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表し、R<sup>2</sup>は水酸基、低級アルコキシ基、又は一般式(4)



(式中R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は相異なってフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>とで窒素原子と共に環を形成(更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい)してもよいを表すか、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>のいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が水酸基、低級アルコキシ基、置換基を1個以上有してもよいフェニルオキシ基、置換基を1個以上有してもよいアラルキルオキシ基を表す)で表される6-アリアルキノリンカルボン酸誘導体とその付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とするAMPA受容体拮抗作用を有する興奮性アミノ酸受容体拮抗薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、興奮性アミノ酸受容体拮抗薬、特にnon-NMDA受容体のAMPA受容体に対する選択的拮抗薬として脳神経細胞障害の治療に有効な6-アリアルキノリンカルボン酸誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法及びこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【発明の背景】興奮性アミノ酸のグルタミン酸は脊椎動物の中枢神経系における主要な興奮性伝達物質で、脳に最も多く含まれるアミノ酸として知られている。しかし、神経軸索終末から生理的な域を越えて放出された場合、後シナプスのグルタミン酸受容体を過度に興奮させ神経細胞死を引き起こすことが知られている。これは、興奮性神経細胞死(exitotoxicity)と呼ばれている。

【0003】近年、脳卒中、頭部外傷、てんかん重症症、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症やアルツハイマー病等の種々脳神経疾患にはグルタミン酸による神経細胞死が深く関与していることが明らかにされつつあり、このような興奮性神経細胞死を効果的に防ぐことができれば現在治療法が皆無に等しいこれら難治性疾患に対する治療への可能性が開けてくると考えられる。

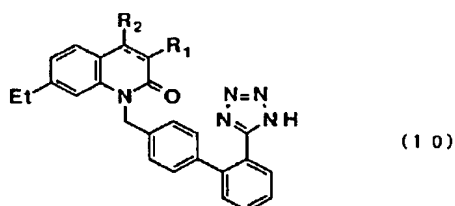
【0004】

【従来の技術】グルタミン酸受容体は大別するとイオンチャネル型受容体とGタンパク質結合型受容体に分別され、このイオンチャネル型受容体は更にNMDA(N-メチル-D-アスパルギン酸)受容体、non-NMDA受容体に分けられる。また、後者のnon-NMDA

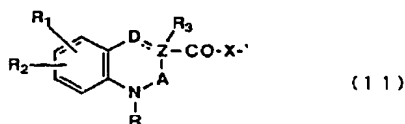
受容体はAMPA ( $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸) 受容体とKA (カイニン酸) 受容体とに分類される。

【0005】これら興奮性アミノ酸受容体の研究が進められているが、中でもnon-NMDA受容体のAMPA受容体拮抗作用を有する薬物にはNMDA受容体拮抗作用を有する薬物(MK-801等)が持つ副作用(学習・記憶障害及び精神分裂病様症状等)を発現しないこと(Neurosci. Biobehav. Rev., 1992, 16, 13-24; J. Pharmacol. Exp. Ther., 1958, 245, 969-974)、また、虚血後の投与によっても脳神経保護効果が期待できること(Science, 1990, 247, 571-574)が知られている。また、NBQXのようなキノキサリンジオン構造のAMPA受容体拮抗作用を有する化合物は物理化学的性質に基づくと考えられる腎障害を生じる等の欠点が報告(J. Cereb. Blood Flow Metab., 1994, 14, 251-261)されており十分な化合物とはいえない。

【0006】ところでキノリンカルボン酸誘導体の類似構造化合物としては、Dong-A Pharmaceutical Research LaboratoriesよりアンジオテンシンII拮抗作用を有する化合物としてKorean J. Med. Chem., 5(1), 28-37(1995)記載の一般式(10)

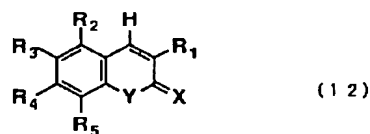


(式中R<sub>1</sub>はアルデヒド基、アミド基、カルボキシル基等を表し、R<sub>2</sub>は水素原子を表す)で示される化合物、及びIstituto De Angeli S.p.A社より抗ムスカリン作用を有する化合物としてEP 3 826 87号記載の一般式(11)



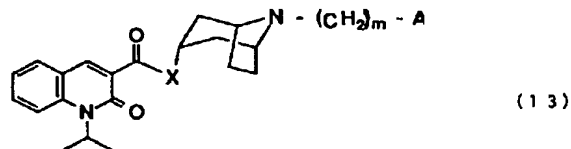
(式中Rは水素原子、アルキル基を表し、R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン、アルキル基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基等を表し、R<sub>3</sub>は水素原子、アルキル基、アリール基、アラールキル基を表すか、又はR<sub>3</sub>は存在せず、AはCO, CS等を表し、ZはR<sub>3</sub>が存在せず、D-Zが単結合の場合、窒素原子を表し、又はZは炭素原子であり、DはD-Zが二重結合の場合C-Rを表し、Xは酸素原子、N-R等を表し、Yは置換されたアミノアルキル基、キヌクリジル基等を表す)で示される化合物、及びバイオシグナル社より抗ガン作用(チロシンキナーゼ阻害作用)を有する化合物としてW

O 93 / 1 6 0 6 4号記載の一般式(12)

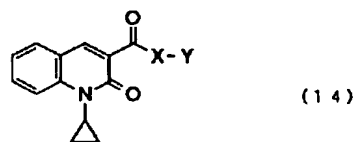


(式中R<sub>1</sub>はシアノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミド基、ニトロ基、アセチルアミノ基等を表し、Xは酸素原子等を表し、Yは酸素原子、硫黄原子、NHを表し、R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>は水素原子、水酸基、アミノ基、トリフルオロメチル基、アルキル基等を表し、R<sub>3</sub>は水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基等を表し、R<sub>5</sub>は水酸基、アルキル基、ハロゲン原子等を表す)で示される化合物が知られている。しかし、これら上記した化合物は6, 7位に非対称な置換基を有するものではなく、興奮性アミノ酸受容体のAMPA受容体拮抗作用を有することも記されていない。

【0007】また、大正製薬よりセロトニン4受容体拮抗作用を有する化合物としてWO 95 / 3 1 4 5 5号記載の一般式(13)

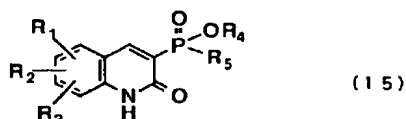


(式中Xは酸素原子、NHを表し、mは0~6を表し、Aはハロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシル基、シアノ基、アミド基等を表す)で示される化合物、及び同社よりセロトニン4受容体拮抗作用を有する化合物として特開平8-311033号記載の一般式(14)

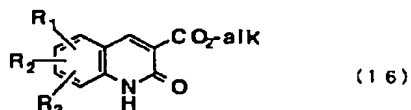


(式中XはOまたはNHを表し、Yは2-(ジエチルアミノ)エチル、8-メチル-8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクター-3-イル、キヌクリジン-3-イル、1-エチルピペリジン-4-イル等を表す)で示される化合物が知られている。しかし、これら化合物はベンゼン環上の置換基は存在せず、本発明化合物とは構造を異にするものであり、更に興奮性アミノ酸受容体のAMPA拮抗作用を有することは記載されていない。

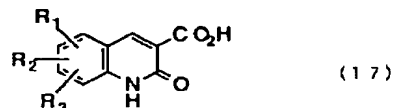
【0008】また、アディールエコンパニー社より興奮性アミノ酸経路の活動亢進に関する病的症状の抑制作用を有する化合物としてEP 6 406 12号記載の一般式(15)



(式中 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、アミノスルホニル基等を表し、 $R_4$ ,  $R_5$ は水素原子、アルキル基等を表す)で示される化合物が公開されているが、この一般式(15)の合成中間体として一般式(16)

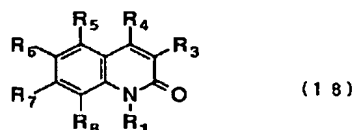


(式中 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ は前述の通り)で示される化合物及び一般式(17)



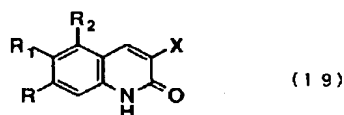
(式中 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ は前述の通り)で示される化合物が表記されている。しかし、これら合成中間体は興奮性アミノ酸受容体のAMPA受容体拮抗作用を有することは記載されておらず、また、これら化合物は本発明化合物のように6, 7位に置換基を有するものは対称型であり、本発明化合物とは構造を異にするものである。

【0009】また、パイオニア電子社より有機冷光装置の蛍光体としての化合物として特開平3-162483号記載の一般式(18)



(式中 $R_1$ ,  $R_8$ は水素原子、アルキル基を表し、 $R_3$ は水素原子、アルキル基、カルボキシ基、シアノ基等を表し、 $R_4$ は水素原子、アルキル基、アルコキシ基等を表し、 $R_5$ は水素原子、アミノ基等を表し、 $R_6$ は水素原子を表し、 $R_7$ は水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基等を表す)で示される化合物が知られている。しかし、この化合物は、医薬とは関係ない上、興奮性アミノ酸受容体のAMPA受容体拮抗作用を有することは記されていない。

【0010】また、最近、Alex A. Cordi等により興奮性アミノ酸拮抗薬として2-オキシキノリン骨格の3位の官能基変換について一般式(19)



(式中 $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ は水素原子、塩素原子、フッ素原子、ニトロ基を表し、Xはカルボン酸、ホスホン酸、ほう酸、アミド等を表す)で示される化合物がJ. Med. Chem., 39, 197-206(1996)にて報告されている。しかしながら、これら化合物の内、一般式(19)においてXがホスホン酸である化合物に着目しており、本発明化合物のようにキノリン環の6, 7位に非対称の置換基を有するものは報告されていない。また、報告されているAMPA拮抗作用やグリシン拮抗作用も十分なものとは考えられない。

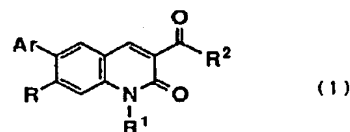
#### 【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記疾患及び選択的な細胞死による記憶障害や痴呆をもたらす病因と考えられるグルタミン酸の受容体拮抗作用、特にnon-NMDA受容体のAMPA受容体に対し高い親和性と選択性を有し、脳神経細胞保護効果を有する化合物を提供することにある。

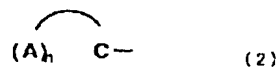
#### 【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、新規な脳神経細胞障害治療薬の開発を目的として脳神経細胞障害の治療に有効な興奮性アミノ酸受容体拮抗薬、特にnon-NMDA受容体のAMPA受容体に対する選択的拮抗薬を求めて、鋭意研究を重ねた結果、本発明の6-アリールキノリンカルボン酸誘導体に優れたAMPA受容体拮抗作用のあることを見出した。

【0013】即ち、本発明によって、一般式(1)



(式中Arは置換基を1個以上有してもよいフェニル基、置換基を1個以上有してもよいナフチル基、または一般式(2)



(式中Aは窒素、酸素、硫黄原子を表し、nは1~3を表す)で表される置換基を1個以上有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環を表す)を表し、Rはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、置換されてもよいアミノ基、又は一般式(3)



(式中 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は相異なつてフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環(これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい)、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、 $R^3$ 及び $R^4$ と

で窒素原子と共に環を形成（更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい）してもよいを表し、nは1～2を表す）を表し、R<sup>1</sup>はフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環（これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい）、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表し、R<sup>2</sup>は水酸基、低級アルコキシ基、又は一般式（4）



（式中R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は相異なつてフェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環（これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい）、水素原子、ハロゲン置換されてもよい低級アルキル基、環状アルキル基を表すか、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>とで窒素原子と共に環を形成（更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい）してもよいを表すか、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>のいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が水酸基、低級アルコキシ基、置換基を1個以上有してもよいフェニルオキシ基、置換基を1個以上有してもよいアラルキルオキシ基を表す）で表される6-アリアルキノリンカルボン酸誘導体とその付加塩に、優れたAMPA受容体拮抗作用のあることを見出し、本発明を完成するにいたつた。本発明化合物が一般式（1）において、好ましくは、Rがニトロ基、トリフルオロメチル基であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が水酸基であり、Arが置換基を1個以上有してもよいフェニル基或いは置換基を1個以上有してもよいナフチル基、又は一般式（2）である化合物が挙げられる。

【0014】これら好ましい化合物として以下に示す化合物、すなわち、

- 1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-6-フェニル-2-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 1, 2-ジヒドロ-6-フェニル-2-オキソ-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸
- 1, 2-ジヒドロ-6-（3-フルオロフェニル）-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 1, 2-ジヒドロ-6-（3-フルオロフェニル）-2-オキソ-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸
- 1, 2-ジヒドロ-6-（4-フルオロフェニル）-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 1, 2-ジヒドロ-6-（4-メチルフェニル）-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 1, 2-ジヒドロ-6-（4-メトキシフェニル）-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-6-（4-プロモフェニル）-2-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-6-（4-ニトロフェニル）-2-オキソキノリン-3-カルボン酸

ニル）-2-オキソキノリン-3-カルボン酸

- 1, 2-ジヒドロ-6-（2-ナフチル）-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-6-（4-ヒドロキシフェニル）-2-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 6-（ベンゾフラン-2-イル）-1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 6-（3-チエニル）-1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-2-オキソ-6-（3-ピリジル）キノリン-3-カルボン酸
- 2-メトキシ-7-ニトロ-6-フェニルキノリン-3-カルボン酸エチル
- 6-（3-フルオロフェニル）-2-メトキシ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル
- 6-（4-フルオロフェニル）-2-メトキシ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル
- 6-（4-メチルフェニル）-2-メトキシ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル
- 2-メトキシ-6-（4-メトキシフェニル）-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル
- 2-メトキシ-7-ニトロ-6-（4-プロモフェニル）キノリン-3-カルボン酸エチル
- 2-メトキシ-7-ニトロ-6-（4-ニトロフェニル）キノリン-3-カルボン酸エチル
- 2-メトキシ-6-（2-ナフチル）-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル
- 6-（ベンゾフラン-2-イル）-2-メトキシ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル
- 2-メトキシ-7-ニトロ-6-（3-チエニル）キノリン-3-カルボン酸エチル 等が挙げられる。

【0015】

【作用】本発明の一般式（1）の文中において、「置換基を1個以上有してもよいフェニル基」及び「置換基を1個以上有してもよいナフチル基」及び「置換基を1個以上有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環」及び「フェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環（これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい）」及び「置換基を1個以上有してもよいフェニルオキシ基」及び「置換基を1個以上有してもよいアラルキルオキシ基」における「置換基」とは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基等が挙げられ、「低級アルキル基」とは、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル等の直鎖もしくは分岐した炭素数1～6のものが挙げられ、「環状アルキル基」とは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3～7のものが挙げられる。

【0016】「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭

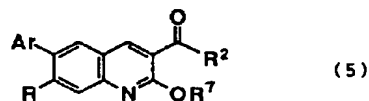


素、ヨウ素が挙げられ、「低級アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の直鎖若しくは分岐した炭素数1～4のものが挙げられ、「低級アルキルチオ基」とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等の直鎖若しくは分岐した炭素数1～4のものが挙げられ、「低級アルコキシカルボニル基」とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられ、「置換されてもよいアミノ基」とは、アシル基、アリールスルホニル基、例えばアセチル、メタンスルホニル、フェニルスルホニル等によって置換されてもよく、また、1～2個のハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、1～2個の置換基を有してもよいフェニル基、1～2個の置換基を有してもよいアラルキル基によって置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。ここでいう置換基とは上記で説明した「置換基」を指す。

【0017】更に文中において「置換基を1個以上有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環」及び「フェニル基、アラルキル基、5員若しくは6員の複素環及びその縮合環（これらは芳香環、複素環上に置換基を1個以上有してもよい）」における「複素環」とは、飽和若しくは不飽和の単環式又は多環式の窒素、酸素、硫黄原子を1又は2個含有し得る複素環式基であり、例えばピロリジル、ピペリジル、ピペラジル、モルホルル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、ピラチル等が挙げられ、「その縮合環」とは、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリジニル、ベンズチアゾリジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、シンノリル等が挙げられる。

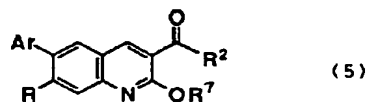
【0018】また、「窒素原子と共に環を形成（更にヘテロ原子を1又は2個含んでもよい）」とは、飽和の単環式の窒素、酸素、硫黄原子を付加的に1又は2個含有してもよい複素環式基であり、例えばピロリジル、ピペリジル、ピペラジル、モルホルル等が挙げられる。本発明化合物は、例えば、以下に示す製法により製造される。

【0019】一般式(1)で示される化合物の内、 $R^1$ が水素原子である化合物は、一般式(5)



(式中Ar, R,  $R^2$ は前述の通りを表し、 $R^7$ は低級アルキル基、又は置換基を1個以上有してもよいアラルキル基を表す)で示される化合物を無溶媒或いは適当な溶媒、例えば、水、酢酸、メタノール等中、適当な酸、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等を用いて25～120℃で0.5～96時間反応させて合成できる。

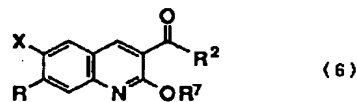
【0020】また、一般式(1)で示される化合物は、一般式(5)



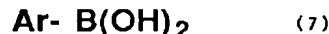
(式中Ar, R,  $R^2$ ,  $R^7$ は前述の通りを表す)で示される化合物の内、 $R^2$ が低級アルコキシ基である場合は、その化合物を適当な溶媒、水、メタノール、エタノール等の溶媒中、適当なアルカリ、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等を用いて25～100℃で0.5～2時間反応させてカルボン酸体とした後、無溶媒或いは適当な溶媒、例えば、水、酢酸、メタノール等中、適当な酸、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等を用いて25～120℃で0.5～96時間反応させても合成できる。

【0021】また、一般式(1)で示される化合物の内、 $R^1$ が水素原子である化合物は、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等中、適当な塩基、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を用いてハロゲン化アルキル、例えばヨウ化メチル等やハロゲン化アラルキル、例えば、ベンジルクロリド、4-メトキシベンジルクロリド等、或いはハロゲン化環状アルキル、例えばシクロペンチルブロマイド、シクロヘキシルブロマイド等を20～120℃で1～12時間反応させて、 $R^1$ が低級アルキル基、アラルキル基（置換基を1個以上有してもよい）、環状アルキル基で置換した化合物とすることもできる。

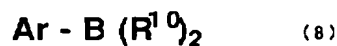
【0022】また、一般式(5)で示される化合物は、一般式(6)



(式中R,  $R^2$ ,  $R^7$ は前述の通りを表し、Xはハロゲン原子を表す)で示される化合物と一般式(7)

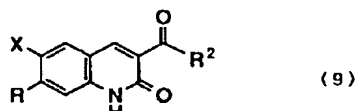


(式中Arは前述の通りを表す)或いは、一般式(8)



(式中Arは前述の通りを表し、 $R^{10}$ は低級アルキル基を表す)とを適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン等中、適当な塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を用いて、適当な触媒、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム( $\text{Pb}^0$ )、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム( $\text{Pb}$

<sup>1</sup> <sup>1</sup>）、塩化（1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（Pb<sup>1</sup> <sup>1</sup>）等の存在下、25～120℃で1～36時間反応させて合成できる。  
【0023】ここで、一般式（6）で示される化合物は、一般式（9）



（式中R，R<sup>2</sup>，Xは前述の通りを表す）で示される化合物を公知の方法で、すなわち適当な溶媒、例えば、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等中、適当な銀触媒、例えば、酸化銀、炭酸銀等を用いてハロゲン化アルキル、例えば、ヨウ化メチル等やハロゲン化アラルキル、例えば、4－メトキシベンジルクロリド等と25～120℃で2～24時間反応させて合成できる。

【0024】また、一般式（9）で示される化合物を適当な溶媒、例えば、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等中、ほう酸塩、例えば、テトラメチルオキソニウムほう酸塩等を用いて0～50℃で2～6時間反応させても合成できる。

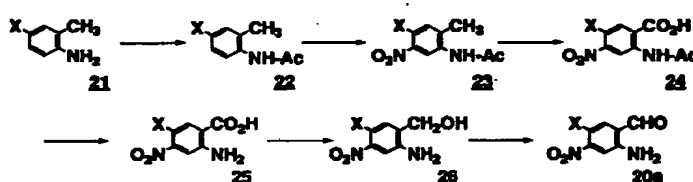
【0025】また、一般式（9）で示される化合物は、公知の方法で合成することができる。即ち、一般式（2

0）に適当な溶媒、例えば、エタノールやメタノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド等中、適当な塩基、例えばナトリウムエトキシド、カリウムt e r－ブトキシド、水酸化カリウム等の存在下、マロン酸エステル、例えばマロン酸ジエチル等を反応させて合成できる。



（式中R，Xは前述の通りを表す）

一般式（20）で示される化合物の内、Rがニトロ基である化合物は、下記スキーム1に示す方法で合成できる。即ち、入手可能或いは合成可能な一般式（21）をアセチル化して一般式（22）とし、これを適当な溶媒中、例えばニトロメタン、酢酸、硫酸等中、適当なニトロ化剤、例えば濃硝酸、発煙硝酸、硝酸カリウム等を用いて－10～80℃で0.5～2時間反応させ、一般式（23）とし、この一般式（23）を、適当な溶媒、例えば水、アセトン等中、適当な酸化剤、例えば過マンガ酸カリウム、過ヨウ素酸ナトリウム等を用いて0～120℃で1～15時間反応させて一般式（24）とし、これを適当な溶媒、例えば水、



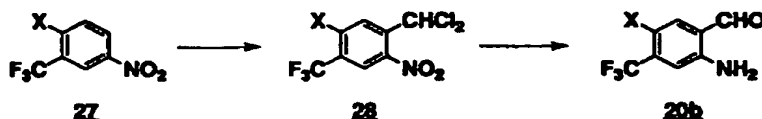
Scheme 1

（式中Xは前述の通りを表す）

或は、エタノールやメタノール等のアルコールと水の混液等中、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いて20～100℃で1～5時間アルカリ加水分解するか、適当な溶媒、例えば水、或はエタノールやメタノール等のアルコールと水の混液等中、適当な酸、例えば塩酸、臭化水素酸等を用いて20～100℃で1～10時間酸加水分解することで一般式（25）とする。次に、一般式（25）を適当な溶媒、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等中、適当な還元剤、例えばボラン－テトラヒドロフラン錯体、ボラ

ン－ジメチルスルフィド錯体、ボラン－ピリジン錯体等のボラン錯体等を用いて20～150℃で1～5時間反応させて一般式（26）とし、引き続きこれを適当な溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、水等中、適当な酸化剤、例えば二酸化マンガ等を用いて20～100℃で1～24時間反応させて一般式（20a）とすることができる。

【0026】また、一般式（20）で示される化合物の内、Rがトリフルオロメチル基である化合物は、下記スキーム2に示す方法で合成できる。



Scheme 2

（式中Xは前述の通りを表す）

【0027】即ち、入手可能或いは合成可能な一般式

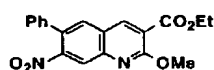
（27）に適当な溶媒、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン等中、適当な塩基、例えば、カリウムt e r－

プトキシド等の存在下、クロロホルムを $-78 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で1～5時間反応させて一般式(28)とし、これを適当な溶媒、例えば、水、酢酸、テトラヒドロフラン或いはこれらの混液等中、適当な還元剤、例えば、三塩化チタン等を用いて $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で10～30分間反応させた後、適当なアルカリ、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等でアルカリ性とするこ  
とで一般式(20b)とすることができる。本発明化合物の製造例及び実施例を記載し、本発明をさらに詳細に説明する。

【0028】

【実施例】(実施例1)

2-メトキシ-7-ニトロ-6-フェニルキノリン-3-カルボン酸エチル



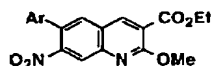
6-ブロモ-2-メトキシ-7-ニトロキノリン-3-

カルボン酸エチル(260mg, 732  $\mu\text{mol}$ )およびフェニルホウ酸(134mg, 1.10mmol)のトルエン(5ml)溶液に2M炭酸ナトリウム水溶液(732  $\mu\text{l}$ , 1.46mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(42.3mg, 36.6  $\mu\text{mol}$ )を順次加え、6時間加熱還流した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル=4:1]にて精製することにより、黄色粉末の表題化合物を242mg得た。収率94%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.19 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.37-7.47 (5H, m), 7.85 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.60 (1H, s).

【0029】(実施例2～8) 実施例1と同様の方法により、下記第1表記載の化合物を得た。

第1表



実施例	Ar	実施例	Ar	実施例	Ar
2		5		8	
3		6			
4		7			

【0030】(実施例2)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.19 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.10-7.16 (3H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.60 (1H, s).

【0031】(実施例3)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.42 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.27 (4H, s), 7.83 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.59 (1H, s).

【0032】(実施例4)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 4.19 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.31 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.58 (1H, s).

【0033】(実施例5)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.19 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.13-7.17 (2H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.59 (1H, s).

【0034】(実施例6)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.19 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.59 (1H, s).

【0035】(実施例7)

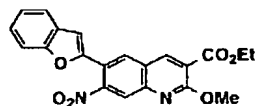
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.21 (3H, s), 4.46 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.33 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, s), 8.62 (1H, s).

【0036】(実施例8)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.44 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.21 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=8.8$ , 1.5 Hz), 7.53–7.57 (2H, m), 7.87–7.93 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.63 (1H, s).

【0037】 (実施例9)

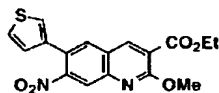
6-(ベンゾフラン-2-イル)-2-メトキシ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル



6-ブロモ-2-メトキシ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル(150mg, 422  $\mu\text{mol}$ )および(ベンゾフラン-2-イル)ホウ酸(130mg, 633  $\mu\text{mol}$ )のトルエン(3ml)溶液に2M炭酸ナトリウム水溶液(422  $\mu\text{l}$ , 844  $\mu\text{mol}$ )および(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム-塩化メチレン(1:1)錯体(17.2mg, 21.1  $\mu\text{mol}$ )を順次加え、6時間加熱還流した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル=4:1]にて精製することにより、橙色粉末の表題化合物を115mg得た。収率69%。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.45 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.19 (3H, s), 4.46 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, td,  $J=7.3$ , 1.5 Hz), 7.52 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.66 (1H, s).

【0038】 (実施例10)

2-メトキシ-7-ニトロ-6-(3-チエニル)キノリン-3-カルボン酸エチル

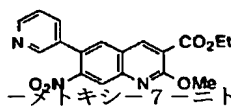


6-ブロモ-2-メトキシ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル(150mg, 422  $\mu\text{mol}$ )および(3-チエニル)ホウ酸(81.0mg, 633  $\mu\text{mol}$ )を用い、実施例9と同様の方法により、黄褐色粉末の表題化合物を120mg得た。収率79%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.44 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.18 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=5.4$ , 1.5 Hz), 7.39 (1H, dd,  $J=2.9$ , 1.5 Hz), 7.43 (1H, dd,  $J=5.4$ , 2.9 Hz), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.58 (1H, s).

【0039】 (実施例11)

2-メトキシ-7-ニトロ-6-(3-ピリジル)キノリン-3-カルボン酸エチル

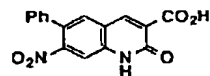


6-ブロモ-2-メトキシ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル(150mg, 422  $\mu\text{mol}$ )およびジエチル(3-ピリジル)ボラン(93.1mg, 633  $\mu\text{mol}$ )を用い、実施例9と同様の方法により、黄白色粉末の表題化合物を109mg得た。収率73%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.44 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.20 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=7.8$ , 4.9 Hz), 7.70 (1H, dt,  $J=7.8$ , 2.0 Hz), 7.85 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.69 (1H, dd,  $J=4.9$ , 1.5 Hz).

【0040】 (実施例12)

1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-2-オキソ-6-フェニルキノリン-3-カルボン酸



実施例1の化合物(242mg, 687  $\mu\text{mol}$ )の酢酸(7ml)溶液に47%臭化水素酸(1.4ml)を加え、1時間加熱還流した。反応液に水を加え、析出晶を濾取し、水洗後、風乾することにより、淡黄色粉末の表題化合物を209mg得た。収率95%。

mp 256–258°C

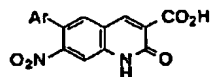
Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.19; H, 3.47; N, 8.77.

Found: C, 60.25; H, 3.52; N, 8.69.

HR-MS: 311.0692 (+2.4mmu)

【0041】 (実施例13~19) 実施例2~8の化合物を用い、実施例8と同様の方法により、下記第2表記載の化合物を得た。

第2表



実施例	Ar	実施例	Ar	実施例	Ar
13		16		19	
14		17			
15		18			

## 【0042】(実施例13)

mp 263-265°C

Anal. Calcd for  $C_{16}H_9FN_2O_5 \cdot 1/5H_2O$ :  
C, 57.91; H, 2.86; N, 8.44.

Found: C, 58.09; H, 2.84; N, 8.43.

HR-MS: 329.0609 (+3.6mmu)

## 【0043】(実施例14)

mp 279-281°C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{12}N_2O_5 \cdot 11/10H_2O$ :  
C, 59.33; H, 4.16; N, 8.14.

Found: C, 59.21; H, 3.85; N, 7.83.

HR-MS: 324.0758 (+1.2mmu)

## 【0044】(実施例15)

mp 299-301°C (分解)

Anal. Calcd for  $C_{16}H_{10}N_2O_6 \cdot 1/2H_2O$ :  
C, 57.32; H, 3.31; N, 8.36.

Found: C, 57.21; H, 2.95; N, 8.47.

HR-MS: 326.0534 (-0.4mmu)

## 【0045】(実施例16)

mp 258-260°C

Anal. Calcd for  $C_{16}H_9FN_2O_5 \cdot 1/4H_2O$ :  
C, 57.75; H, 2.88; N, 8.42.

Found: C, 57.91; H, 2.74; N, 8.36.

HR-MS: 328.0503 (+0.8mmu)

## 【0046】(実施例17)

mp 286-288°C

Anal. Calcd for  $C_{16}H_9BrN_2O_5 \cdot 1/3H_2O$ :  
C, 48.63; H, 2.47; N, 7.09.

Found: C, 48.76; H, 2.30; N, 7.16.

HR-MS: 387.9694 (-0.1mmu)

## 【0047】(実施例18)

mp &gt; 300°C

Anal. Calcd for  $C_{16}H_9N_3O_7$ : C, 54.09; H, 2.55; N, 11.83.

Found: C, 53.97; H, 2.49; N, 12.14.

HR-MS: 355.0411 (-2.9mmu)

## 【0048】(実施例19)

mp &gt; 300°C

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{12}N_2O_5$ : C, 66.67;

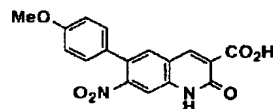
H, 3.36; N, 7.73.

Found: C, 66.58; H, 3.47; N, 7.58.

HR-MS: 361.0813 (-1.2mmu)

## 【0049】(実施例20)

1, 2-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-7-ニトロ-2-オキシキノリン-3-カルボン酸



実施例4の化合物(199mg, 520  $\mu$ mol)のメタノール(5ml)溶液に1N水酸化カリウム水溶液(1.04ml, 1.04mmol)を加え、1時間加熱還流した。冷後溶媒を留去し、得られた残渣を水に溶解後、酢酸エチルを用いて洗浄した。水層を濃塩酸を用いてpH1とし、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸(4ml)に溶解後、濃塩酸(1ml)を加え、80°Cにて3時間攪拌した。冷後水を加え、析出物を濾取し、水洗後、風乾することにより、黄褐色粉末の表題化合物を96.1mg得た。収率54%。

mp 283-285°C

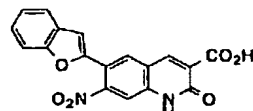
Anal. Calcd for  $C_{17}H_{12}N_2O_6$ : C, 60.00; H, 3.55; N, 8.23.

Found: C, 60.20; H, 3.50; N, 8.15.

HR-MS: 340.0701 (+0.6mmu)

## 【0050】(実施例21)

6-(ベンゾフラン-2-イル)-1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-2-オキシキノリン-3-カルボン酸



実施例9の化合物(115mg, 293  $\mu$ mol)の酢酸(5ml)溶液に、濃塩酸(1ml)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取し、水次いでクロロホルムにて洗浄後、風乾することにより、黄色粉末の表題化合物を90.0mg得た。収率87%。

mp &gt; 300°C

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{10}N_2O_6 \cdot 1/4H_2O$ :

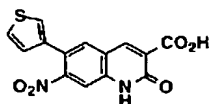
C, 60.94; H, 2.98; N, 7.90.

Found: C, 60.81; H, 2.94; N, 7.82.

HR-FAB+: 351.0581 (-3.6mmu)

【0051】(実施例22)

1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-2-オキソ-6-(3-チエニル)-キノリン-3-カルボン酸



実施例10の化合物(120mg, 335  $\mu$ mol)の酢酸(4ml)溶液に、47%臭化水素酸(1ml)を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液に水を加え、析出晶を濾取し、水洗後、風乾することにより、黄色粉末の表題化合物を97.3mg得た。収率89%。

mp 254-256°C

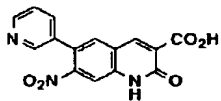
Anal. Calcd for  $C_{14}H_8N_2O_5S \cdot 1/2H_2O$ : C, 51.69; H, 2.79; N, 8.61.

Found: C, 51.90; H, 2.77; N, 8.61.

HR-FAB+: 371.0229 (-0.4mmu)

【0052】(実施例23)

1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-2-オキソ-6-(3-ピリジル)-キノリン-3-カルボン酸



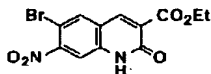
実施例11の化合物(109mg, 308  $\mu$ mol)の酢酸(4ml)溶液に、47%臭化水素酸(1ml)を加え、100°Cにて5時間攪拌した。冷後、析出晶を濾取し、水洗後、風乾することにより、黄色粉末の表題化合物を85.4mg得た。収率71%。

mp > 300°C

HR-FAB+: 312.0626 (+0.5mmu)

【0053】(参考例1)

6-ブロモ-1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル



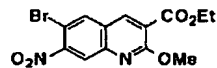
無水エタノール(30ml)にナトリウム(460mg, 20.0mmol)を溶解後、マロン酸ジエチル(4.55ml, 30.0mmol)を滴下し、室温下15分間攪拌した。これを5-ブロモ-4-ニトロアントラニルアルデヒド(2.46g, 10.0mmol)のエタノール(30ml)溶液に加え、室温下22時間攪拌した。析出晶を濾取し、エタノールで洗浄後、酢酸-水より再結晶することにより、黄色粉末の表題化合物を2.52g得た。収率74%。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.30 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.30 (2H, q,  $J=$

7.3 Hz), 7.84 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.50 (1H, s), 12.46 (1H, s).

【0054】(参考例2)

6-ブロモ-2-メトキシ-7-ニトロキノリン-3-カルボン酸エチル

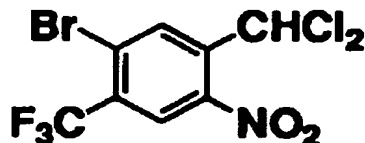


参考例1の化合物(2.52g, 7.39mmol)および酸化銀(2.06g, 8.87mmol)の無水トルエン(200ml)懸濁液に、100°Cにてヨウ化メチル(1.38ml, 2.22mmol)を加え、1時間加熱還流した。ヨウ化メチル(1.38ml, 2.22mmol)を加え、更に1時間加熱還流した。冷後セライトを用いて濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ [ヘキサン-酢酸エチル=2:1] にて精製することにより、黄白色粉末の表題化合物を1.77g得た。収率68%。

$^1H$ -NMR (CDCl $_3$ ,  $\delta$ ): 1.43 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.16 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 8.15 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.50 (1H, s).

【0055】(参考例3)

2-ブロモ-4-ジクロロメチル-5-ニトロベンゾトリフルオリド

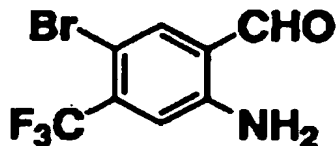


カリウムt-e-t-ブトキシド(35.3g, 315mmol)のテトラヒドロフラン(500ml)溶液に攪拌下、-78°Cにて、2-ブロモ-5-ニトロベンゾトリフルオリド(25.0g, 92.6mmol)とクロホルム(16.6g, 139mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液をゆっくり滴下した。滴下終了後、同温にて30分間攪拌した。反応液にメタノール(25ml)と酢酸(25ml)の混合液を加え、室温まで昇温させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=100:0~300:1) に付し、黄色液体の表題化合物21.3gを得た。収率65%。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 7.71 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, s).

【0056】(参考例4)

5-ブロモ-4-トリフルオロメチルアントラニルアルデヒド

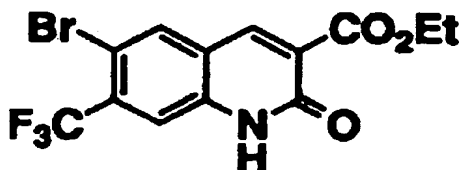


参考例3の化合物(13.6g、38.5mmol)のテトラヒドロフラン(350ml)溶液に酢酸(140ml)および水(14ml)を加え、24%三塩化チタン水溶液(116ml、231mmol)を攪拌下、室温にて、ゆっくり滴下した。反応液を氷冷し、20%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH12とした後、酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過し、残渣を酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗液を合わせ、酢酸エチル層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=40：1～20：1)に付し、黄色粉末の表題化合物を3.34g得た。収率32%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 7.31 (1H, s), 7.50 (2H, s), 8.05 (1H, s), 9.89 (1H, s) .

【0057】(実施例24)

6-ブロモ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸エチル

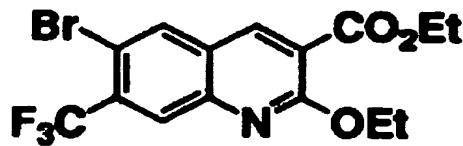


マロン酸ジエチル(216mg、1.35mmol)に1Mナトリウムエトキシドエタノール溶液(1.35ml、1.35mmol)を加え、室温にて15分間攪拌した。この溶液を5-ブロモ-4-トリフルオロメチルアントラニルアルデヒド(181mg、0.675mmol)のエタノール(3ml)溶液に加え、室温にて16時間攪拌した。析出品を濾取し、エタノール洗浄後、減圧乾燥した。得られた粗結晶を水に懸濁し、3N塩酸を加え、pH4とした後、析出品を濾取し、水洗後、減圧乾燥することにより白色粉末の表題化合物、144mgを得た。収率65%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.31 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.50 (1H, s), 12.38 (1H, s) .

【0058】(実施例25)

6-ブロモ-2-エトキシ-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸エチル

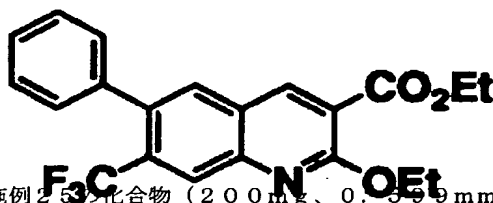


実施例24の化合物(500mg、1.37mmol)のトルエン(50ml)懸濁液に酸化銀(I)(635mg、2.74mmol)およびヨウ化エチル(855mg、5.48mmol)を加え、6時間加熱還流した。冷後、反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=40：1～20：1)に付し、淡黄色粉末の表題化合物、402mgを得た。収率75%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.35 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.37 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.54 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.79 (1H, s) .

【0059】(実施例26)

2-エトキシ-6-(3-フェニル-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸エチル

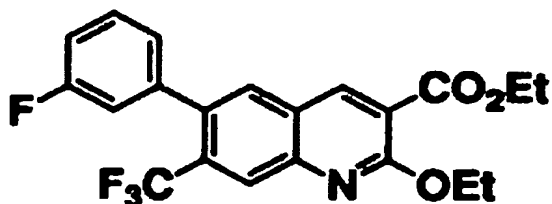


実施例25の化合物(200mg、0.599mmol)のトルエン(8ml)溶液にフェニルほう酸(109mg、0.899mmol)、(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(22.0mg、0.0300mmol)および2M炭酸ナトリウム水溶液(0.300ml、0.599mmol)を加え、6時間加熱還流した。冷後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1)に付し、淡黄色粉末の表題化合物、185mgを得た。収率79%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.34 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.42 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.36 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.57 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.41 (2H, m), 7.47 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.83 (1H, s) .

【0060】(実施例27)

2-エトキシ-6-(3-フルオロフェニル)-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸エチル

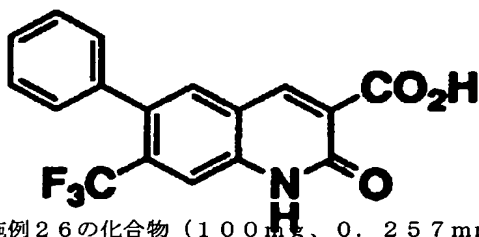


実施例25の化合物(200mg、0.599mmol)および3-フルオロフェニルほう酸(126mg、0.899mmol)を用い、実施例26同様の方法にて淡黄色粉末の表題化合物、192mgを得た。収率79%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.34 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.42 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.36 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.57 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.24-7.35 (3H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.03 (1H, s).

【0061】(実施例28)

1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェニル-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸

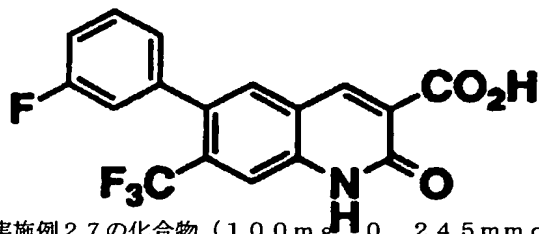


実施例26の化合物(100mg、0.257mmol)の酢酸(3ml)溶液に47%臭化水素酸(0.6ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。2日間静置後、50℃にて45分間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、析出晶を濾取し、水洗後、減圧乾燥することにより、淡黄色粉末の表題化合物、71.0mgを得た。収率83%。

HR-MS: 333.0645 (+3.2mmu).  
mp: 255-257℃.

【0062】(実施例29)

1, 2-ジヒドロ-6-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸



実施例27の化合物(100mg、0.245mmol)を用い、実施例28同様の方法にて淡黄色粉末の表題化合物(0.8水和物)、81.0mgを得た。収率90%。

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}_3 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ : C 55.84, H 2.92, N 3.83.

Found: C 55.79, H 2.66, N 4.14.

HR-MS: 351.0533 (+1.4mmu).  
mp: 270-272℃.

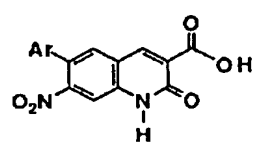
【0063】[生物活性]

AMPA受容体に対する結合実験

ラット大脳皮質から調製した粗シナプトソーム膜標品にAMPA受容体を選択的に結合する $[^3\text{H}]$ -AMPA(最終濃度: 5nM)、チオシアン酸カリウム(最終濃度: 100mM)及び被験化合物を加え、0℃で30分間インキュベートした。吸引濾過により反応停止後、フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。 $[^3\text{H}]$ -AMPAの特異的結合量はグルタミン酸(0.1mM)存在下での非特異的結合量を総結合量から差し引くことにより求めた。被験化合物非存在下における $[^3\text{H}]$ -AMPA結合を100とし、50%低下させる化合物の濃度( $\text{IC}_{50}$ 値)を求め、これを $\text{K}_i$ 値に変換して各化合物のAMPA受容体への結合能を算出した。(Eur. J. Pharmacol., 1993, 246, 195-204)



活性表-A



被験化合物	Ar	[ <sup>3</sup> H] -AMPA (K <sub>i</sub> : μM)
実施例 1 2	Ph	1.48
実施例 1 3	3 - F - Ph	1.23
実施例 1 7	4 - Br - Ph	1.54
実施例 1 9	2 - Naphtyl	3.01

【0064】 [結果] 上記結果から、本発明6-アリールキノキサリンカルボン酸誘導体は興奮性アミノ酸受容体、特に、non-NMDA受容体のAMPA受容体に対する優れた拮抗作用を有する新規化合物である。

【0065】 これら本発明化合物では、神経細胞死を引き起こす興奮性アミノ酸のAMPA受容体への結合を阻害することから前記した興奮性アミノ酸による脳神経細胞障害等の治療に有効であり、また、NMDA受容体拮抗作用を有する薬物が有する副作用を発現しない有用な化合物といえる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード' (参考)
A 6 1 P 25/28		A 6 1 P 25/28	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	
405/04		405/04	
409/04		409/04	